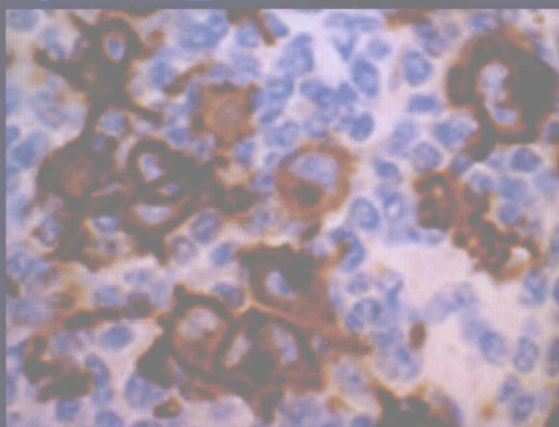
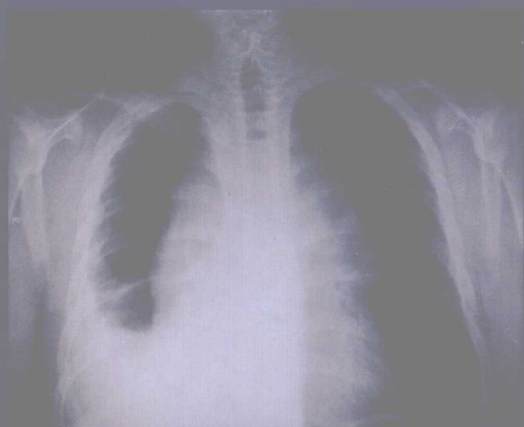


原著 Howard J. Weinstein
Melissa M. Hudson
Michael P. Link

主译 张永红

儿童淋巴瘤

Pediatric Lymphomas



主编 王 健 王 健
副主编 王 健 王 健
王 健 王 健

王 健 王 健

儿童淋巴瘤

Pediatric Lymphomas



人民卫生出版社

儿童淋巴瘤

Pediatric Lymphomas

原 著 Howard J. Weinstein
Melissa M. Hudson
Michael P. Link

主 译 张永红

译 者 (以翻译章节先后为序)
段彦龙 张蕊 金玲
杨菁 于皎乐 杨骏
郑胡镛

审 校 张永红 金玲

人 民 卫 生 出 版 社

Translation from the English language edition;

Pediatric Lymphomas edited by Howard J. Weinstein; Melissa M. Hudson;
and Michael P. Link

Copyright © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007.

Springer is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

儿童淋巴瘤

本书中文版版权归人民卫生出版社所有。未经许可，本书的任何部分不得以任何方式复制或传播，包括电子、机械方式或信息存储和检索系统。

图书在版编目 (CIP) 数据

儿童淋巴瘤/张永红主译. —北京: 人民卫生出版社, 2009.6

ISBN 978-7-117-11275-8

I. 儿… II. 张… III. 小儿疾病: 淋巴瘤-诊疗
IV. R733.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 017612 号

图字: 01-2008-5089

儿童淋巴瘤

主 译: 张永红

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 15.5 插页: 6

字 数: 416 千字

版 次: 2009 年 6 月第 1 版 2009 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11275-8/R·11276

定 价: 53.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

译者序

《儿童淋巴瘤》中文译本终于与读者见面了！作为儿童淋巴瘤的专业医生，我感到非常欣慰。从事儿童淋巴瘤的研究工作以来，我一直希望中国儿童淋巴瘤的研究和治疗能达到国际先进水平。由于语言的障碍，很多医生学习国外的许多宝贵经验有一定的困难。为了消除障碍，我们北京儿童医院血液病中心的临床医生共同翻译了这本国外近期出版的第1版《儿童淋巴瘤》，希望对大家有所帮助。

在过去的30年中，随着感染性疾病的减少，儿童肿瘤成为儿童死亡的主要病因之一。在儿科领域里，很少有一个学科像儿科肿瘤学一样有着突飞猛进的发展，儿童恶性淋巴瘤又是其中研究进展最快的专业之一。30年前，70%以上淋巴瘤患儿死于该病，而现在同样比例的患儿可以治愈。疗效的提高除与生物化学、免疫学、分子生物学的进展密切相关外，更与肿瘤治疗过程中各专业医师的经验和对疾病的认识程度的提高密切相关。

北京儿童医院淋巴瘤的研究和治疗起步较晚，但是我们采用了与国际同步的诊断和治疗手段，取得了很好的疗效。这很大程度上归功于我们阅读了大量文献、参考了国外的经验、制定了与国际接轨的方案，少走了许多弯路。21世纪，临床医学正处于一个重大变革时期，我们要脱离传统的经验医学模式发展为循证医学。大量可靠的临床和实验室数据为我们修改治疗方案和提高疗效提供了重要的参考。本书就是我们在制定和修改方案时参考过的一本好书。

《儿童淋巴瘤》是有关儿童淋巴瘤的国内外第一本专著，由美国的十几位著名儿童淋巴瘤专家参考了大量的相关文献所撰写。本书按儿童淋巴瘤常见的类型分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's

Lymphoma)和非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma)两部分；其中非霍奇金淋巴瘤又按WHO的病理分型分为B细胞或伯基特淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、淋巴母细胞淋巴瘤、皮肤T细胞及少见类型的T细胞淋巴瘤四个部分。

书中讲述的每一类型淋巴瘤都包括了基础和临床两部分内容。基础部分主要是病因、病理和分子生物学特点，其中包括了病理分型、免疫组化、基因及染色体类型，以及它们与临床类型和发病的关系，概括了近年来对病因学和发病机制的研究进展，特别是病毒及免疫缺陷与淋巴瘤的关系。临床部分包括临床特点、诊断和治疗部分，其中治疗不仅回顾了以往的经典化疗方案和疗效，评价了外科治疗和放疗在儿童淋巴瘤治疗中的作用，也综述了近年的一些新的治疗方法如抗体治疗等。书中还有专门的章节介绍了难治及复发淋巴瘤的治疗和预后相关因素。本书还包含了大量病理及临床体征的宝贵图片和极具归纳性、使人一目了然的图表。

总之，本书是儿童淋巴瘤的专著，是囊括了新进展、新概念、新知识、新疗法的系列综述，是儿科血液肿瘤专业医师特别是淋巴瘤专业医师不可不读的参考书。我们从中受益匪浅，也希望所有血液肿瘤专业医师与我们共同分享。为了使大家阅读方便，我们翻译了本书。此外，本书受到首都医学发展基金儿童淋巴瘤项目的支持(基金号2007-1030)。由于本书的译者都是北京儿童医院血液科的临床医师，并非专业翻译人员，他们利用业余时间翻译本书，难免有翻译和理解方面的问题，敬请读者指正。

张永红
2008年夏

作者前言

本书是第1版《儿童淋巴瘤》。本书的编者们均共事长达25年以上,并且共同参与了儿童霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤的临床试验及多项研究的设计和协调。儿童淋巴瘤在发病机制、诊断及治疗方面的进展是儿童肿瘤学上的巨大成功之一。1970年以前,患有恶性淋巴瘤的儿童幸存者不足20%,现如今,超过90%的霍奇金淋巴瘤患儿存活,非霍奇金淋巴瘤患儿80%以上被认为是可以治愈的。由于联合化疗、多学科的参与、支持治疗和淋巴瘤生物学方面的深入探索,使得生存率得以不断提高。此外,由于儿童淋巴瘤病人有限,所以鼓励国内及国际合作,以便验证新的治疗方法的疗效,更好地了解儿童淋巴瘤的分子生物学。

本书为读者提供了有关霍奇金和非霍奇金

淋巴瘤及免疫缺陷相关的淋巴增殖性疾病的诊断和治疗方面的广泛综合的内容。其中三章重点集中在霍奇金和非霍奇金淋巴瘤的病理学、分子生物学和基因学方面,甚至包括了罕见的皮肤淋巴瘤,我们希望本书成为广泛关注儿童淋巴瘤的来自不同学科的从业者的有用工具。本书的作者们都是儿童淋巴瘤领域的一流专家。我们会永远感谢他们,并努力从事他们的事业。如果本书有益于我们广泛的读者,那正是因为本书的作者们。我们也要感谢本书的校订者 Meike Stoeck 和我们的合作伙伴。

作为儿童肿瘤学家,我们致力于提高恶性肿瘤患儿的生存率。我们希望本书将有助于儿童肿瘤学领域的发展,并使我们的病人及其家庭从中获益。

目 录

第 1 章 儿童霍奇金淋巴瘤研究历史

1.1 儿童霍奇金淋巴瘤的研究历史	1
1.2 儿童霍奇金淋巴瘤诊治的经验教训	2
1.3 隐藏的秘密——出现迟发副作用	3
1.4 当前最佳的管理方法	4
参考文献	4

第 2 章 霍奇金病的生物学以及病理学特征

2.1 霍奇金病的病理学分类发展简史	6
2.2 霍奇金 Reed-Sternberg 细胞谱系; B 细胞表型	8
2.3 抗原呈递功能的一些证据	9
2.4 细胞凋亡	9
2.5 NF-KappaB	10
2.6 Jak-STAT 通路	11
2.7 肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族	11
2.8 肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAFs)	11
2.9 细胞因子和趋化因子	12
2.10 细胞遗传学	13
2.11 基因表达谱	13
2.12 与 EB 病毒(EBV)的相关性	13
2.13 经典型霍奇金淋巴瘤病理	15
2.14 经典型 HRS 细胞的免疫表型	16
2.15 流式细胞仪	17
2.16 CHL 病理分类	18
2.16.1 结节硬化型 HL	18
2.16.2 混合细胞型 HL	19
2.16.3 结节性富于淋巴细胞的 CHL	20
2.16.4 淋巴细胞消减型 HL	20
2.17 结节性淋巴细胞为主霍奇金 淋巴瘤	20

2.18 HIV 感染后霍奇金淋巴瘤	22
2.19 骨髓受累和组织学期	22
2.20 肿瘤复发及二次肿瘤的病理 表现	23
2.21 HL 的鉴别诊断	23
参考文献	25

第 3 章 儿童霍奇金淋巴瘤的治疗

3.0 引言	32
3.1 临床表现	32
3.1.1 全身症状	33
3.1.2 实验室评估	34
3.1.3 免疫状态	35
3.2 鉴别诊断	35
3.3 诊断评估和分期	36
3.4 预后因素	38
3.5 联合化疗	40
3.6 单独化疗与联合治疗模式比较	44
3.7 适于危险度的治疗	45
3.7.1 低危肿瘤的治疗	45
3.7.2 中危及高危患者的治疗	47
3.8 放射治疗的原则	49
3.8.1 对放疗范围的思考	50
3.8.2 关于放疗剂量的思考	51
3.8.3 能量	52
3.9 有关原发病及治疗选择方面的 推荐总结	52
3.10 治疗的急性副作用	53
3.10.1 化疗副作用	53
3.10.2 放疗副作用	53
3.11 未来治疗的方向	54
参考文献	54

第4章 复发或难治性霍奇金淋巴瘤的治疗

4.1 引言	59
4.2 再诱导治疗的策略	59
4.2.1 再诱导化疗的作用	60
4.2.2 应用ICE方案作为标准的再诱导化疗	60
4.2.3 应用异环磷酰胺、长春瑞滨(IV方案)再诱导化疗	60
4.3 高剂量治疗	61
4.3.1 增进高剂量治疗效果的方法: 免疫调节治疗	62
4.3.2 减弱治疗强度或非骨髓性异基因造血干细胞移植	63
4.4 造血干细胞移植后的挽救治疗	63
4.4.1 吉西他滨(Gemcitabine, GEM)、长春瑞滨(Vinorelbine, VRB)联合化疗	64
4.4.2 NF- κ B通路分子水平靶向治疗	65
4.4.2.1 NF- κ B的活化	65
4.4.2.2 通过蛋白酶体达到抑制NF- κ B的作用	66
4.4.2.3 成人临床试验	67
4.4.2.4 儿童临床试验	67
4.4.2.5 应用酶蛋白体抑制剂硼替佐米新的挽救治疗策略	67
4.4.3 免疫靶向治疗策略	68
4.4.3.1 EB病毒定向治疗	68
4.4.3.2 HL中单克隆抗体靶向作用受体的表达	68
4.4.3.3 放射标记的抗体治疗	69
4.5 未来的方向	69
参考文献	70

第5章 非霍奇金淋巴瘤的引言及历史背景

5.1 引言	75
5.2 研究早期——1970年以前	75
5.3 研究后期——1970年以后	76
参考文献	78

第6章 儿童非霍奇金淋巴瘤的生物学和病理学

6.1 引言	79
6.2 非霍奇金淋巴瘤	79
6.3 病理学分析	80
6.3.1 形态学	81
6.3.2 免疫分型	82
6.3.3 分子和细胞遗传学分析	83
6.3.4 血液淋巴系统肿瘤的WHO分类	86
6.4 儿童NHL的分子学发病机制	87
6.5 伯基特淋巴瘤	88
6.5.1 病理学	88
6.5.2 生物和分子学机制	91
6.6 弥漫性大B细胞淋巴瘤	93
6.6.1 病理学	93
6.6.2 生物和分子学机制	95
6.7 间变大细胞淋巴瘤	97
6.7.1 病理学	97
6.7.2 生物学和分子学机制	101
6.8 淋巴母细胞淋巴瘤	102
6.8.1 病理学	102
6.8.2 生物学和分子学机制	104
参考文献	110

第7章 B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤

7.1 引言	123
7.2 诊断与检查	123
7.2.1 伯基特淋巴瘤	123
7.2.2 弥漫大B细胞淋巴瘤	124
7.2.3 伯基特样淋巴瘤	124
7.2.4 HIV相关B细胞淋巴瘤	124
7.2.5 影像学检查	125
7.3 临床特点	126
7.4 分期	127
7.4.1 分期的步骤	128
7.5 治疗	129
7.5.1 非洲的早期研究	130
7.5.2 非交叉耐药以及联合化疗	130
7.5.3 CNS受累的治疗	131

7.5.4 美国的早期研究	131
7.5.5 与白血病治疗的比较	132
7.5.6 现代治疗方案的关键因素	133
7.5.6.1 基本药物	133
7.5.6.2 大剂量甲氨蝶呤(MTX)	133
7.5.6.3 其他药物的作用	134
7.5.6.4 剂量的强度	134
7.5.6.5 危险度分组	134
7.5.6.6 中枢神经系统疾病的预防	136
7.5.6.7 不同方案治疗 DLBCL	136
7.5.6.8 外科手术的作用	137
7.5.6.9 放射治疗的作用	137
7.5.6.10 肿瘤溶解综合征	138
7.6 影响预后因素	138
7.6.1 肿瘤负荷与分期	139
7.6.2 反应速度	139
7.6.3 年龄与性别	140
7.6.4 组织学	140
7.6.5 分子特征	140
7.7 预后	140
7.8 复发的治疗	141
7.9 滤泡中心细胞和边缘区细胞 淋巴瘤	142
7.10 展望	142
参考文献	143

第 8 章 间变性大细胞淋巴瘤

8.1 引言	149
8.2 诊断与影像学	151
8.3 临床表现	152
8.4 分期	154
8.5 治疗和结果	155
8.5.1 治疗强度分级	156
8.5.2 中枢神经系统的预防和治疗	156
8.5.3 局部治疗的作用	159
8.6 预后因素	159
8.7 复发的治疗	161
8.8 未来展望	162
参考文献	164

第 9 章 前 B 和前 T 淋巴瘤母细胞性淋巴瘤

9.1 引言	169
9.2 诊断与影像	169
9.2.1 诊断	169
9.2.2 影像学及分期	170
9.3 临床特征	171
9.4 治疗	172
9.4.1 早期治疗	172
9.4.2 治疗概述	172
9.4.2.1 限局性阶段病变	172
9.4.2.2 进展期病变	173
9.4.2.3 中枢神经系统的预防和治疗	176
9.5 预后因素	176
9.6 结果	177
9.7 复发的处理	177
9.8 未来展望	177
参考文献	178

第 10 章 皮肤 T 细胞淋巴瘤和少见 T 细胞来源的非霍奇金淋巴瘤

10.1 引言	183
10.2 蕈样霉菌病和 Sezary 综合征	183
10.2.1 临床表现	183
10.2.2 病理	184
10.2.3 免疫表型	185
10.2.4 遗传特点	185
10.2.5 预后	186
10.2.6 治疗	186
10.3 CD30 阳性的皮肤 T 细胞淋巴瘤 (包括淋巴瘤样丘疹病)	187
10.4 淋巴瘤样丘疹病	187
10.4.1 临床特点	187
10.4.2 病理	188
10.4.3 免疫表型	189
10.4.4 遗传学特点	189
10.4.5 治疗	189
10.5 原发皮肤间变大细胞淋巴瘤	190
10.5.1 临床特点	190

10.5.2 病理	190
10.5.3 鉴别诊断	191
10.5.4 免疫组化	191
10.5.5 遗传学特点	191
10.5.6 治疗	191
10.6 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤	191
10.6.1 临床表现	191
10.6.2 病理	192
10.6.3 免疫表型	192
10.6.4 遗传学特点	192
10.6.5 治疗	192
10.7 肝脾 T 细胞淋巴瘤	192
10.7.1 临床表现	192
10.7.2 病理	193
10.7.3 免疫表型	193
10.7.4 遗传学特点	193
10.7.5 治疗	193
参考文献	193

第 11 章 免疫缺陷相关的淋巴增殖性疾病

11.1 引言	197
11.2 EB 病毒	198
11.3 移植后淋巴增殖性疾病	200
11.3.1 血液和骨髓移植后的 PTLD	202
11.3.2 实体器官移植后的 PTLD	203
11.4 HIV 相关恶性肿瘤	205

11.5 原发免疫缺陷合并淋巴增殖性疾病	208
11.6 小结	211
参考文献	211

第 12 章 淋巴瘤治疗的远期副作用

12.1 引言	219
12.2 继发恶性肿瘤	220
12.3 神经认知能力的改变	220
12.4 心血管系统	221
12.5 肺	222
12.6 骨骼和身体组成成分的改变	223
12.7 内分泌	224
12.7.1 甲状腺	224
12.8 生殖内分泌	224
12.8.1 男性性腺功能	224
12.8.2 女性性腺功能	225
12.8.3 生殖功能	225
12.9 口腔科	226
12.10 脾脏	226
12.11 心理社会	227
12.12 死亡率	227
12.13 远期副作用的监测	228
12.14 淋巴瘤生存研究的挑战	232
12.15 展望研究方向	232
参考文献	232

第1章 儿童霍奇金淋巴瘤研究历史

目 录

1.1 儿童霍奇金淋巴瘤的研究历史	1
1.2 儿童霍奇金淋巴瘤诊治的经验教训	2
1.3 隐藏的秘密——出现迟发副作用	3
1.4 当前最佳的管理方法	4
参考文献	4

1.1 儿童霍奇金淋巴瘤的研究历史

1960年以前,霍奇金淋巴瘤一直被认为是一种致命的恶性肿瘤。Hodgkin 首次于1832年描述了本病,认为其病理生理机制是一种炎症反应。Sternberg 和 Reed 则首先准确地描述了其组织病理学特征[Sternberg 1898; Reed 1902]。随后 Fox 进一步阐述了本病,并指出其更多发生于年轻患者[Fox 1926]。然而,人们对其病因学及流行病学特征尚知之甚少,而且缺乏对其统一的组织病理学分类以及分期。最初的诊断大部分仅仅依靠临床望诊和触诊,随后才逐渐地补充了相对特异的实验室诊断方法。但其影像学表现仍缺乏特征性,因此其分期并不准确。而且大部分仅仅进行了对症姑息治疗。

早在1896年 Roentgen 发现 X 线后不久, Pusey 便首次应用 X 线照射治疗了一名被推测为“淋巴瘤”的年轻患者,经过 21 次 X 线照射治疗后,患者颈部肿大的淋巴结竟戏剧性的缩小了[Pusey 1902]。他立即应用 X 线照射治疗了一名身患霍奇金淋巴瘤的 4 岁男孩,在 2 个月之内,男孩双侧肿大的淋巴结“迅速减小到杏仁大小”。在 1920 年至 1940 年间,人们热衷于对尚未发生扩散转移的局限的肿瘤进行照射治疗后再进一步手术切除。因为 X 线照射治疗肿瘤取得了良好的效果以及大部分手术后都存在毁形的问题,因此大多数外科医生认为局部切除肿瘤并不适合恶性淋巴瘤的治疗。

第二次世界大战的爆发推动了人们对芥子毒气的研究。研究人员逐渐发现了氮芥对淋巴组织的溶解、杀伤作用。这推动了化学药物治疗的发展,特别是对白血病及恶性淋巴瘤进行单药化疗的发展。随后多种药物不断被尝试应

用。联合应用四种药物治疗进展期霍奇金淋巴瘤的“MOPP”化疗方案[Devita et al. 1970]已经取得了 10 年以上的无病生存的成果。

正当在 20 世纪 50 年代末及 60 年代初许多学者成功应用低剂量 X 线治疗霍奇金病的同时,高电压放疗技术的应用使全身大面积、高放射量放疗成为可能。而这为膈肌两侧都受累的淋巴瘤患者提供了治愈的希望。Kaplan 和在 Stanford 的研究人员规范了标准的放疗范围,即倒置的 Y:这包括了对全身淋巴结以及淋巴组织的放疗[Kaplan 1970],还包括局部受累的淋巴结链以及其他广泛的尚未受累淋巴结区的预防性放疗。

随着治疗效果的不断提高,人们开始进行一系列前瞻性随机对照试验以探索更好的治疗方法。Kaplan 和 Rosenberg 分别于 1966 年、1973 年首先在 Stanford 大学对霍奇金淋巴瘤患者进行了临床随机对照试验[Kaplan and Rosenberg 1966, 1973]。随后不久 Nickson 等分别于 1966 年及 1976 年进行了多中心随机标准化的临床试验[Nickson 1966; Nickson et al. 1976]。这些研究的对象并不限制年龄:不论儿童、青少年以及成年的恶性淋巴瘤患者均参与其中。然而,进行这些临床试验的前提必须要求准确的病理诊断以及分期。

Jackson 和 Parker 分类[Jackson and Parker 1944]提出了三种组织学亚型分类(即类肉芽肿、肉芽肿、肉瘤)。Lukes、Butler 和 Hick [Lukes et al. 1966]在此基础上细化修订为 6 个亚型:淋巴细胞/组织细胞结节型、淋巴细胞/组织细胞弥漫型、结节硬化型、混合型、弥漫纤维化型、网状细胞型。随后进行的 Rye 会议进一步修订为四种亚型:淋巴细胞为主型、结节硬化型、混合细胞型、淋巴细胞削减型[Lukes et al. 1966]。Rye 分类已经成功应用超过 25 年,仅仅在最近的世界卫生组织(WHO)分类中进行了细微的修改[Stein et al. 2001]。这一分类系统认为霍奇金病与霍奇金淋巴瘤为同一种病。另外,将结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤与其霍奇金淋巴瘤的亚型明确区分开来,

以便进一步观察其不同的生物学、组织学以及临床特征。经典型霍奇金淋巴瘤则分为以下亚型:结节硬化型、富于淋巴细胞的经典型、混合细胞型、淋巴细胞削减型。

1965 年巴黎会议[Tubiana 1996]和纽约 Rye 会议[Rosenberg 1966]推出的解剖学分期方法较以往的分期方法更为清晰和具有特异性。通过不断改进,1971 年 Ann Arbor 会议进一步修订形成了 Ann Arbor 分期方法[Rosenberg 1971]。其将恶性淋巴瘤分为 I~IV 期,有无全身症状(A 或 B 两组),伴或不伴结外器官或部位侵犯(E),并提出临床分期和病理分期有差异的概念。目前 Union International Centre of Cancer(UICC)已采用 Ann Arbor 分期方法为霍奇金淋巴瘤的正式分期系统[Sobin and Wittekind 1997]。这一分期方法不仅适用于初诊患者的诊断评估,还与随后的治疗和病人的管理紧密联系。随着诸如 CT 等新的诊断方法的不断发展,分期和巨大瘤块等与预后相关的因素逐渐被人们重视。为了不断更新 Ann Arbor 分期方法,并进一步推广诸如 CT 等影像学新技术的应用,1988 年英国 Cotswolds 会议对 Ann Arbor 分期方法进行了细微的修订[Lister et al. 1989]。这些都促进了对霍奇金淋巴瘤患者肿瘤浸润部位评估相关研究的不断发展。

随着新技术、方法不断应用于临床,肿瘤的诊断和受累的部位更加明晰,这也推动了对恶性淋巴瘤患者进一步的管理和治疗。大量的临床试验逐渐确定了根据分期和预后相关因素选择适度治疗方法的方案。最初,关于治疗的探索仅仅限于单纯放疗以及单纯化疗,随后逐渐发展为根据患者不同的临床及病理特征等预后因素采用不同的联合放化疗模式。但人们发现有一些儿童,虽然肿瘤治愈了,却出现了明显的后遗症。

1.2 儿童霍奇金淋巴瘤诊治的经验教训

霍奇金淋巴瘤标准的诊治方案不断发展,

首先应用剖腹探查术或脾切除术等外科方法协助分期,而后进行伴或不伴联合化疗的标准量(36Gy~44Gy)扩大照射野的放疗。生存率和无病生存率戏剧性地提高了。随着肿瘤治疗的成功,一部分儿童却出现了意料之外的后遗症。首先发现的是接受了大剂量、扩大照射野放疗的婴幼儿其生长发育受到了影响。先前的调查发现髓母细胞瘤患儿进行脑脊髓放疗后其中轴骨骼生长受抑、导致发育不成比例[Probert et al. 1973],这促进了1970年春在Stanford首次将低剂量放疗联合化疗方案应用于临床。两位分别为21岁和50个月病情较为严重的男性霍奇金淋巴瘤患者,先后接受了低剂量全身淋巴组织放疗联合6个疗程MOPP化疗的治疗。他们的肿瘤消失了,不但无病存活,而且其生长发育亦都在正常范围内。这一结果促进形成了根据年龄决定不同放疗剂量的正式放疗方案:小于6岁应用15Gy、6~10岁应用20Gy、11~14岁者应用25Gy,而且根据患者的病理、分期等情况决定放疗术野。同时所有的患儿都接受6个疗程的MOPP方案化疗[Donaldson 1980]。这一应用低剂量放疗联合化疗的治疗模式随后成为了治疗儿童霍奇金淋巴瘤的主要方案。经过10年的临床应用,Stanford方案使霍奇金淋巴瘤的生存率史无前例地达到89%,无复发率更达到90%[Donaldson and Link 1987]。而并未发现应用此方案的患儿生长发育受到影响以及发生其他严重的并发症。

1.3 隐藏的秘密——出现迟发副作用

随着治疗存活者不断增多,新问题凸现出来了。最为显著的是继发其他恶性肿瘤。随着烷化剂的不断应用,治疗后继发白血病和/或骨髓增生异常综合征的患者越来越多,人们认为其与MOPP方案直接相关。这些患者的5年生存率低于5%[Henry-Amar 1992]。在成功治疗霍奇金淋巴瘤同时,人们对非霍奇金淋巴瘤的诊治经验亦提示淋巴细胞增殖性疾病、过

度治疗、免疫抑制等危险因素与治疗后继发第二肿瘤相关。患者初治后10年~15年继发第二肿瘤的危险性明显增加。而且肿瘤类型多种多样,包括肺、皮肤、胃肠道、乳腺等部位的癌症都是常见的肿瘤类型。年轻的、特别是那些30岁以下即接受了大剂量放疗的女性,乳腺癌的发生正是由于放疗使正在发育的乳腺细胞受到电离辐射的影响[Hancock et al. 1993b]。

接受了大剂量、扩大野放疗的儿童其生长发育受到的影响也首次受到重视[Willman et al. 1994]。这些儿童的坐高显著低于正常范围。软组织萎缩等软组织发育异常亦被证实,多见于颈部。

随后心血管的后遗症也逐渐显露,发病率大约为10%~15%。心脏的并发症多种多样,最常见的致死性后遗症是继发冠脉疾病导致的急性心肌梗死[Hancock et al. 1993a]。研究提示纵隔放疗与因心脏并发症导致死亡的危险密切相关。化疗药物导致的远期心脏毒性虽然尚不明确,但也逐渐引起重视,特别是儿童患者。

已有报道肺毒性主要包括急性间质性肺炎和慢性肺纤维化以及反复的胸膜渗出。这与放疗剂量、放疗术野以及放疗技术有关,同时也与某些如博来霉素等化疗药物的应用有关[Marina et al. 1995]。目前治疗方案的慎重应用已经降低了以上并发症的发生率。

人们首次认识到脾切除术后和免疫抑制治疗可以导致感染(特别是细菌感染)等并发症的发生[Donaldson et al. 1978]。应用适度的化疗以及预防性应用抗生素可以挽救部分危重患者。病毒、真菌以及机会性感染亦逐渐得到重视,但其很少危及生命。

儿童放疗时如果没有恰当的性腺遮蔽,进行大剂量的盆腔放疗以及应用烷化剂化疗等治疗均可以导致不育。其他迟发的副作用包括内分泌紊乱、甲状腺功能低下等亦都需要引起重视。情绪低下以及慢性疲劳等社会心理的异常也逐渐显现。

1.4 当前最佳的管理方法

过去 50 年诊治的经验教训将我们带入了管理儿童霍奇金淋巴瘤的一个崭新时期。我们治疗的目标是治愈肿瘤、无迟发副作用发生以及最佳的生活质量。目前,完备的肿瘤管理应当开始于细致的临床分期、而不是通过外科手术及切除脾脏分期。必须由经验丰富的血液病理专家以及恶性淋巴瘤专家共同会诊组织病理学检查以确定诊断。对于初诊患儿,必须经过儿科以及放射肿瘤专家进行仔细地内科查体,从而确定诊断及分期。推荐进行的影像学检查包括胸部 X 线片以及颈、胸、腹、盆腔等部位的 CT 以协助分期。不必再进行 X 线体层摄影。部分病例可选择性应用磁共振、超声、骨核素扫描等检查。18-氟-2-脱氧葡萄糖正电子发射体层摄影术(PET)的研究应用逐渐取代了枸橼酸镓(^{67}Ga)扫描。横膈两侧病变或有全身症状的儿童患者需同时进行骨髓检查。

最佳的治疗方法为根据患儿的危险度选择适宜的治疗方案,危险度多分为低危、中危、高危。目前儿童主要的治疗方法为联合放、化疗模式,即应用低剂量、侵犯野放疗及多药联合化疗 [Nachman et al. 2002; Ruhl et al. 2004]。治疗的细节着重于应用个体化治疗方案,即应用特异性的药物治疗及药物应用时间的个体化。现在治疗的目标为应用最低强度的化疗而获得最大限度的无事件生存和全部的存活。很可能今后的治疗方法逐渐发展为由专家在儿童肿瘤治疗中心进行儿童恶性肿瘤的诊断、分期和治疗,要限制使用毒性化疗药物,并且应用低剂量放疗。

参考文献

- Devita VT et al (1970) Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73: 881-895
- Donaldson SS (1980) Pediatric Hodgkin's Disease - focus on the future. In: Van Eys J, Sullivan MP (eds) Status of the curability of childhood cancers. Raven Press, New York, pp 235-249
- Donaldson SS, Link MP (1987) Combined modality treatment with low-dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 5:742-749
- Donaldson SS et al (1978) Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease: relationship to radiotherapy, chemotherapy and splenectomy. *Cancer* 41: 1949-1958
- Fox H (1926) Remarks on microscopical preparations made from some of the original tissue described by Thomas Hodgkin, 1832. *Ann Med History* 8:370-374
- Hancock SL et al (1993a) Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 11: 1208-1215
- Hancock SL et al. (1993b) Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 85: 25-31
- Henry-Amar M (1992) Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the international data base on Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 3:117-128
- Jackson H, Parker F (1944) Hodgkin's disease. II. Pathology. *New Engl J Med* 231: 35-44
- Kaplan HS (1970) On the natural history, treatment, and prognosis of Hodgkin's disease. *Harvey Lectures*, 1968-1969. Academic Press, New York, pp 215-259
- Kaplan HS, Rosenberg SA (1966) Extended-field radical radiotherapy in advanced Hodgkin's disease: short-term results of 2 randomized clinical trials. *Cancer Res* 26: 1268-1276
- Kaplan HS, Rosenberg SA (1973) Current status of clinical trials: Stanford experience, 1962-72. *Natl Cancer Inst Monograph* 36: 363-371
- Lister TA et al (1989) Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636
- Lukes RJ et al (1966a) Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 19: 317-344
- Lukes RJ et al (1966b) Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 26: 1311
- Marina VM et al (1995) Serial pulmonary function studies in children treated for newly diagnosed Hodgkin's disease with mantle radiotherapy plus cycles of cyclophosphamide, vincristine, and procarbazine alternating with cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine. *Cancer* 75: 1706-1711
- Nachman JB et al (2002) Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 20: 3765-3771
- Nickson JJ (1966) Hodgkin's disease clinical trial. *Cancer Res* 26: 1279-1283
- Nickson JJ et al (1976) Survival and complications of radiotherapy following involved and extended field therapy of Hodgkin's disease, stages I and II - a collaborative study. *Cancer* 38: 288-305
- Probert JC et al (1973) Growth retardation in children after megavoltage irradiation of the spine. *Cancer* 32: 634-639
- Pusey WA (1902) Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: a preliminary report. *JAMA* 38: 166-169
- Reed DM (1902) On the pathological changes in Hodgkin's disease with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 10: 133-196
- Rosenberg SA (1966) Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1310

- Rosenberg SA et al (1971) Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res* 31: 1862-1863
- Ruhl V et al (2004) The German Multinational GPOH-HD 95 Trial: treatment results and analysis of failures in pediatric Hodgkin's Disease using combination chemotherapy with and without radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: S131
- Sobin LH, Wittekind CH (eds) (1997) UICC TNM classification of malignant tumours, 5th edn. Wiley-Liss, New York
- Stein H et al (2001) Hodgkin Lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds) World Health Organization Classification of Tumors. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, pp 237-253
- Sternberg C (1898) Über eine eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates. *Ztschr Heilkd* 19:21-90
- Tubiana M (1996) Hodgkin's disease: historical perspective and clinical presentation. *Baillieres Clin Haematol* 9: 503-530
- Willman KY et al (1994) Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 85-92

段彦龙 译

第2章 霍奇金病的生物学以及病理学特征

目录

2.1 霍奇金病的病理学分类发展简史	6
2.2 霍奇金 Reed-Sternberg 细胞谱系; B 细胞表型	8
2.3 抗原呈递功能的一些证据	9
2.4 细胞凋亡	9
2.5 NF-KappaB	10
2.6 Jak-STAT 通路	11
2.7 肿瘤坏死因子受体(TNFR)家族	11
2.8 肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAFs)	11
2.9 细胞因子和趋化因子	12
2.10 细胞遗传学	13
2.11 基因表达谱	13
2.12 与 EB 病毒(EBV)的相关性	13
2.13 经典型霍奇金淋巴瘤病理	15
2.14 经典型 HRS 细胞的免疫表型	16
2.15 流式细胞仪	17
2.16 CHL 病理分类	18
2.16.1 结节硬化型 HL	18
2.16.2 混合细胞型 HL	19
2.16.3 结节性富于淋巴细胞的 CHL	20
2.16.4 淋巴细胞消减型 HL	20
2.17 结节性淋巴细胞为主霍奇金 淋巴瘤	20
2.18 HIV 感染后霍奇金淋巴瘤	22
2.19 骨髓受累和组织学分期	22
2.20 肿瘤复发及二次肿瘤的 病理表现	23
2.21 HL 的鉴别诊断	23
参考文献	25

2.1 霍奇金病的病理学分类发展简史

霍奇金病,目前的病理学命名为霍奇金淋巴瘤(HL)[Stein et al. 2001a],其病理学特征的研究已经有了很大进展,近来该病的生物学特征在假说的基础上又有了进一步的发展。关于病理的一些历史进展可能特别有趣,本书的其他章节将会讲述其发展史。近 100 多年来,对本病组织病理学描述的改变微乎其微,因此一些常用的命名仍源于从前的分类方法。

本病最早由 Thomas Hodgkin 医生于 1832 年大体描述[Hodgkin 1832],他当时任伦敦 Guy 医院博物馆馆长。他与朋友 Robert Carswell 爵士一道在伦敦内科与外科学会以水彩画图谱的形式展示了本病。其中一部分目前仍保留在我们的医学图书馆内[Dawson 1968]。他对本病的描述是颈部以及身体其他部位的淋巴液回流聚集的腺体(淋巴结)的“奇特的增大”和“病变”,通常伴有脾脏肿大,部分还伴有肝质地较硬的结节样瘤块,部分瘤块呈大小不等的鸡蛋状。他详细描述了博物馆藏的 6 例病例的大体病理,其中最初两例分别为 9 岁和 10 岁的男孩,第七例是由 Carswell 医生报告的。其中仅有两例病例,包括那名 10 岁的患儿,后来被证实为我们现在所称的 HL[Jackson and Parker 1947]。在进行了若干次观察研究后,Thomas Hodgkin 以他的临床经验为基础,总结了 7 例以上病人的临床以及病理学特征。其中发现了类似于炎症的脾脏结节,它似乎早就存在于脾脏组织之中,而 Malpighi 考虑这种组织可能是某种“腺体”[Hodgkin 1832],据此认为脾脏中有和淋巴结相类似的组织。

1856年 Samuel Wilks 也报告了类似的病例,他认为某种不同寻常的“脂肪瘤”(类似于熏肉表层的油脂),同时累及颈部、脾脏以及其他“腺体”[Wilks 1856]。但他的描述却较前有很大不同,这些病变很可能由于结核病以及其他感染因素引起。显然,此报告独立于 Hodgkin 先前的研究,但在 1865 年, Wilks 公开承认 Hodgkin 首先报道这种特殊的疾病,并把此病命名为“霍奇金病”[Wilks 1865]。他将病变组织从“脂肪瘤”中剥离出,并指出“很可能为肿瘤性疾病”,是“一种新的肿瘤性病变,它可能为实性的,破坏周围组织,类似于恶性肿瘤”。

随后,其他许多 19 世纪的病理学和医学科学家包括 Wunderlich、Virchow、Cohnheim、Rousseau、Pel、Ebstein 和 Billroth 等在内,他们对霍奇金病的病理学以及临床表现等方面进行了进一步的研究,并分别命名了多种名称[Reed 1902]。而恶性肿瘤细胞的发现和对其性状的描述还要归功于 Carl Sternberg 和 Dorothy Reed 两人[Sternberg 1898; Reed 1902], Sternberg 首先发现,随后 Reed 对其进行了进一步更为详细的阐述[Jackson and Parker 1947]。

从事医学研究 8 年之后,26 岁的 Sternberg 就描述了 HL 的细胞构成。他指出:“在淋巴细胞之间,我们发现了相当数量的大细胞,其胞浆丰富,胞核大,苏木精染色较深。这些细胞大部分呈类圆形,但通常是椭圆形或裂圆形,细胞核非常之大,胞核颗粒明显。其多为多个核细胞,多位于淋巴细胞之间,通常明显聚集在一起”[Sternberg 1898; Schmidt 1992]。

Reed 肯定了 Sternberg 的研究成果和由此产生的深远影响,但是认为 Sternberg 仅根据 13 例病例中的 8 例发现了结核杆菌感染就认为 HL 是结核病的一种形式这一观点是不科学的。她对 HL 的描述很有深度,而且在今天看来仍有指导意义。她总结了 HL 的临床特征:多发生于年轻人,尤其是男孩,临床以进行性、无痛性淋巴结肿大为主要表现,其中颈部受累最常见,先于一侧起病,逐渐累及临近的淋巴结,形成巨大的肿块,但不累及皮肤。最后出现

贫血以及恶病质等表现,白细胞数目可不增多。肿瘤很少进展累及腹部,多不累及腹股沟区淋巴结。“多伴脾脏肿大,而且较为严重”,肝脏受累少见。起病早期小的瘤灶质地较柔软,晚期以及大的瘤灶质地坚硬。最后会继发感染,在发病 1 年~4 年后结核病是死亡的常见原因,尸检发现纵隔多有受累。

显微镜下,病变表现为“内皮组织增生”,生发中心减少以及大量的淋巴细胞、浆细胞以及嗜酸性粒细胞浸润。内皮组织以及窦管中有大量单个的大细胞和巨细胞(即通常所说的间充质细胞)浸润。结缔组织形成了结节,其间有坏死组织和轻度的囊性纤维化。巨细胞的直径可以达到红细胞的 2~20 倍,有单个核或多个核(可有 8~20 个核),胞核可以是圆形或蚕豆状,其内有 1~2 个大的嗜酸性核仁。这些细胞有着同质的胞浆。人们意识到巨细胞和本病可能有着某种特别的联系,Reed 猜想这些细胞是从内皮细胞中分化出来的,“但不是血管内皮细胞”。组织中散在大的单个核细胞则被认为是由生发中心的母细胞分化而来的,这些母细胞同样可以分化为淋巴细胞以及浆细胞(可能预言了目前的观点)。同样可见朗格汉斯大细胞,考虑与继发感染相关。除了这些特征性的大细胞,几乎所有细胞均被认为是反应细胞。

我们无从知道当时的技术细节,但从那时起石蜡包埋法和多种染色技术得到了不断发展。一些病例应用了酒精固定剂以及 Zenker 液染色,多色亚甲基蓝染色有时用于特殊效果,如标染出了肥大细胞。

1942 年, Gall 和 Mallory 报告了超过 600 例 HL 病例[Gall and Mallory 1942], Jackson 和 Parker 在 1947 年提出了将 HL 分为三种类型的建议:即分为类肉芽肿、肉芽肿和肉瘤[Jackson and Parker 1947]。Lukes、Lennert 和其他专家总结了各亚型的组织病理学特点,包括机体的反应、分期与肿瘤进展的关系等[Lennert 1953; Lukes 1963]。Jackson 和 Parker 分类法被 Rappaport 出版推广后得到广泛应用,并产生了深远的影响。非霍奇金淋巴瘤是“血